

## REVIEW ARTICLE

J Breast Dis 2016 June; 4(1): 1-9

<http://dx.doi.org/10.14449/jbd.2016.4.1.1>

# 유전체 의학 시대를 맞이한 유전성 유방암-난소암 증후군 유전 검사의 임상적 함의: 임상 의사가 바라본 전망

박형석<sup>1,2,\*</sup>, 박지수<sup>2,\*</sup>, 남은지<sup>2,3</sup>, 이승태<sup>2,4</sup>, 한정우<sup>2,5</sup>, 김태일<sup>2,6</sup><sup>1</sup>연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>2</sup>연세암병원 암예방센터, 연세대학교 의과대학 <sup>3</sup>산부인과학교실, <sup>4</sup>진단검사의학교실, <sup>5</sup>소아청소년과학교실, <sup>6</sup>내과학교실

## Clinical Implications of Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in the Era of Genomic Medicine: Clinician's Perspectives

Hyung Seok Park<sup>1,2,\*</sup>, Ji Soo Park<sup>2,\*</sup>, Eun Ji Nam<sup>2,3</sup>, Seung-Tae Lee<sup>2,4</sup>, Jung Woo Han<sup>2,5</sup>, Tae Il Kim<sup>2,6</sup><sup>1</sup>Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine; <sup>2</sup>Hereditary Cancer Clinic, Cancer Prevention Center, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine; <sup>3</sup>Women's Cancer Clinic, Division of Gynecologic Oncology, Institute of Women's Life Medical Science, Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine; <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine and <sup>6</sup>Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome accounts for approximately 5% to 10% of breast or ovarian cancers, with which the high-penetrant *BRCA1/2* genes have been associated. With the recent development of next-generation sequencing (NGS), germline mutation testing and its related medical and surgical management have been rapidly changing. In this review, we summarize the current status and perspectives of NGS testing for not only *BRCA1/2* but also the other breast and ovarian cancer susceptibility genes.

**Key Words:** *BRCA1, BRCA2, Breast neoplasms, Genes, High-throughput nucleotide sequencing*

### 서 론

유전성 유방암-난소암 증후군은 전체 유방암의 5%~10%를 차지하며, *BRCA1/2* 유전자와 밀접한 관련을 가진다[1,2]. 유전성 유방암-난소암 증후군은 1990년 매리 클레어 킹(Mary-Claire King)의 연관 분석(linkage analysis)을 통해 17번 염색체의 이상이 있는 경우 가족 내 유방암의 발병이 증가된다는 것이 처음 발표되었다[3]. 이후 미국 유타 대학을 중심으로 한 연구진들이 *BRCA1* 유전자의 동정에 성공하였고, 뒤이어 *BRCA2* 유전자도 동정되었다[4,5]. *BRCA* 유전자를

동정한 연구진들은 이후 미국 내에서 2012년까지 독점적으로 *BRCA* 검사를 시행한 미리어드 사(Myriad Genetics) 설립의 증가가 되었다[6]. 최근 몇 년 전까지 미국 내의 유전성 유방암-난소암 증후군의 검사는 대부분 *BRCA1/2* 동정 특허를 바탕으로 한 미리어드사에 의해 독점적으로 이루어졌다[7]. 하지만, 2012년 미국 연방 대법원의 *BRCA1/2* 검사 특허의 취소 판결이 있었고[8], 이후 미국 내 여러 임상 실험 개선 개정 인정 검사실(Clinical Laboratory Improvement Amendments [CLIA] and CLIA-certificated laboratory)에서 *BRCA1/2* 검사가 기존의 생어법 이외에 차세대 염기서열분석법(next-generation sequencing or high-throughput nucleotide sequencing)의 적극적인 도입을 통해 다양한 방법으로 이루어지고 있다[9,10].

국내 유전성 유방암-난소암 증후군 연구는 한국인 유전성 유방암 연구에서 *BRCA1/2* 돌연변이 침투율과 고위험군 유방암 발생률 등에 대한 심도 깊은 조사를 통해 한국인 유전성 유방암에 대한 기

#### Correspondence: Hyung Seok Park

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel: +82-2-2228-2100, Fax: +82-2-313-8289, E-mail: imgenius@yuhs.ac

\*These authors contributed equally to this work.

Received: Jan 19, 2016 Revised: Mar 8, 2016 Accepted: May 26, 2016

본적인 특성들이 보고되었다[11]. 국내 *BRCA* 돌연변이 검사 현황은 앞서 언급한 미국의 상황과는 다르다. 2012년도까지 미리어드 사의 독점적인 생어 염기서열분석법(Sanger sequencing)을 바탕으로 한 미국의 현황과는 달리 국내는 검사전문 수탁기관에 속한 임상 검사실 또는 개별 병원에 속한 진단 검사학과에서 주로 생어 염기서열 분석법을 이용하여 수행되고 있으며, 유전체 의학의 핵심 기술로 자리 잡은 차세대 염기서열분석법을 이용한 검사는 현재 국내 급여제에서는 적용이 불가하여, 세계적인 유전체 검사 추세에 한걸음 뒤쳐져 있는 상황이다. 따라서, 현재 비약적으로 발전하고 있는 새로운 유전체 검사 기술을 바탕으로 한 유전성 유방암·난소암 증후군의 진단 및 임상 적용에 대한 이해가 필요하다. 특히 최근 정부의 유전자 검사 규제 완화에 대한 발표로 인해 차세대 염기서열분석법을 이용한 검사법의 확대 적용이 추진되고 있어 이에 대한 유전체 관련 연구 단체와 임상 의사의 협업과 적극적 참여가 요구된다[12].

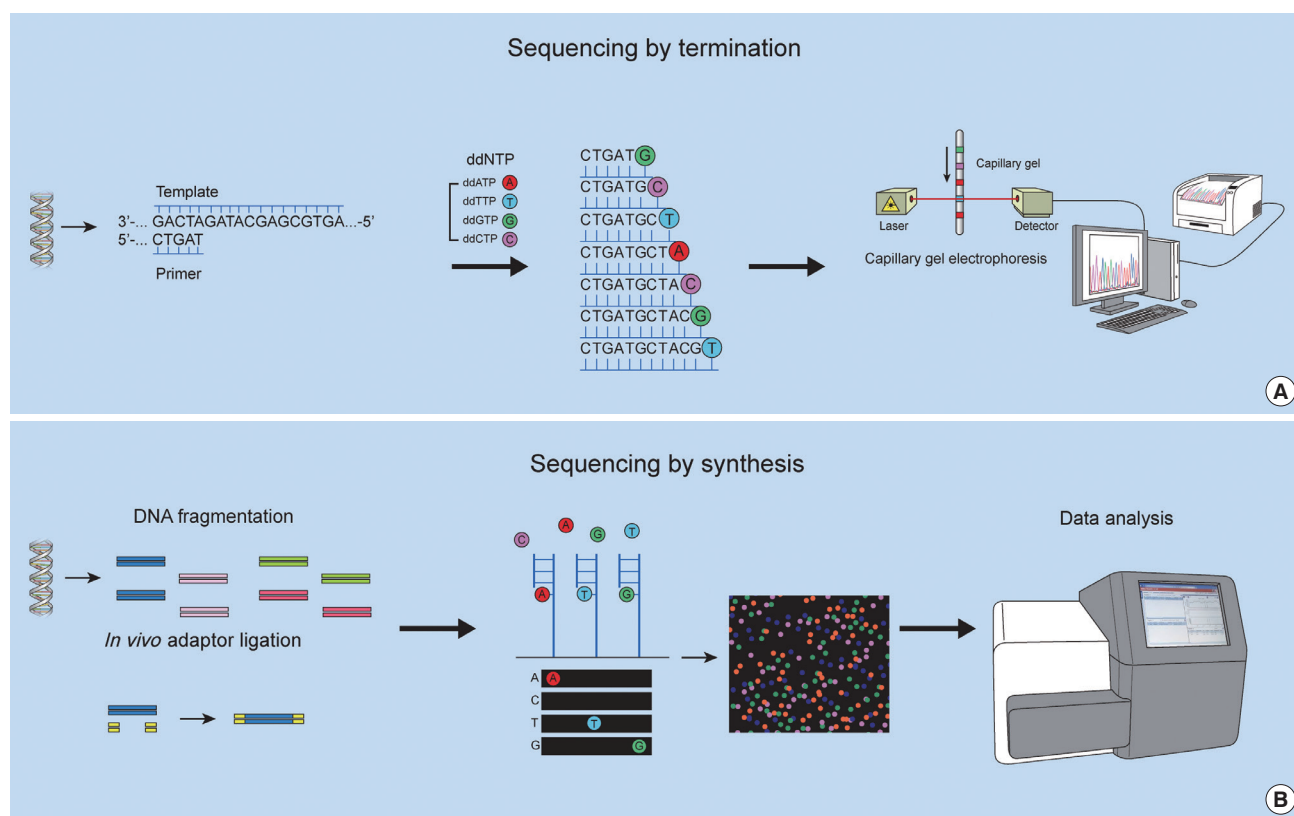
본 저자들은 인간 게놈 프로젝트의 완료와 차세대 염기서열분석법의 급격한 발전으로 인해 대두된 유전체 의학 시대를 맞이하여, 차세대 염기서열분석법을 이용한 유전성 유방암·난소암 증후군 검사법에 대한 임상 의의와 전망에 관해 논하고자 한다.

## 차세대 염기서열분석법을 이용한 *BRCA* 검사

차세대 염기서열분석법은 인간 게놈 프로젝트의 완성 후 정립된 방법이다. 기존의 생어 염기서열분석법이 종결을 통한 염기서열분석(sequencing by termination)이라면[13], 차세대 염기서열분석법은 합성을 통한 염기서열분석(sequencing by synthesis)이라는 개념으로 전체 유전자를 작게 조각내어 합성한 후 인간 게놈 프로젝트로 확인된 레퍼런스 염기서열을 바탕으로 개별 유전체의 염기서열을 분석하는 방법이다(Figure 1) [14]. 차세대 염기서열분석법은 비용 대비 효과가 기존의 염기서열분석법에 비해 뛰어나 많은 의료 분야에서 주목받고 있다.

현재까지 국내에서 수행된 대부분의 *BRCA* 유전자 돌연변이 검사는 생어 염기서열분석법이다. 외국과는 달리 *BRCA* 검사에 차세대 염기서열분석법이 적극적으로 사용되지 않는 주된 이유는 국내 건강보험 급여 규정이 새로 개발된 의료기술인 차세대 염기서열분석법을 급여 적용 대상으로 여기지 않는 상황 때문으로 여겨진다.

기존 *BRCA* 유전자 돌연변이 검사인 생어 염기서열분석법은 몇



**Figure 1.** Schematic comparison between Sanger sequencing and next-generation sequencing. (A) Sanger sequencing is achieved by the chain termination method. (B) Next-generation sequencing is based on sequencing-by-synthesis technology. Adapted from Shendure J, Ji H. Nat Biotechnol 2008;26:1135-45 [51].

가지 한계가 있다. 검사실에 따라 차이가 있지만, 생어법으로 검사 후 결과를 환자와 임상 의사가 확인하는 총 처리 시간(turnaround time)은 대략 4~6주 정도가 걸린다. 유방암 진단 후 보통 한 달 이내에 수술일정이 잡히는 점을 고려한다면, 대부분의 환자와 임상 의사는 치료가 들어가기 직전까지 개별 환자의 유전적 위험 소인을 모르는 상태에서 치료방법을 결정해야 하는 상황에 직면하게 된다. 유전적 위험 소인이 있는 환자의 경우 유전상담을 통해 예방적 수술, 화학예방법, 적극적 추적관찰(close follow-up) 등의 위험감소 전략을 선택할 수 있다. 하지만, 현재는 유전자 검사 결과가 나올 때까지 치료를 기다렸다가 이를 바탕으로 치료를 시작해야 한다는 근거가 없으므로, 유전적 위험 소인이 의심되는 가족력이 있는 유방암 환자라 하더라도 확실한 유전자 검사결과가 없다면 대부분 기존의 산발성 유방암(sporadic breast cancer) 환자와 동일한 치료를 받게 된다. 만약 유방암으로 진단되고 유전성 유방암-난소암 증후군이 의심되어 유전 검사를 통해 돌연변이가 수술 전에 확인된다면, 예방적 난소 절제술과 같은 위험감소 전략을 2차 수술이 아니라 유방암 치료와 동시에 선택할 수 있는 기회를 제공할 수 있다. 현재 국내에서는 선행화학요법을 시행한 일부 유전성 유방암-난소암 환자의 경우 2~6개월 동안의 선행화학요법 중 생어 염기서열분석법의 결과를 확인할 수 있고, 이들 중 일부에서만 선행화학요법 후 유방암 수술과 동시에 예방적 위험감소 수술 시행을 고려해 볼 수 있는 실정이다.

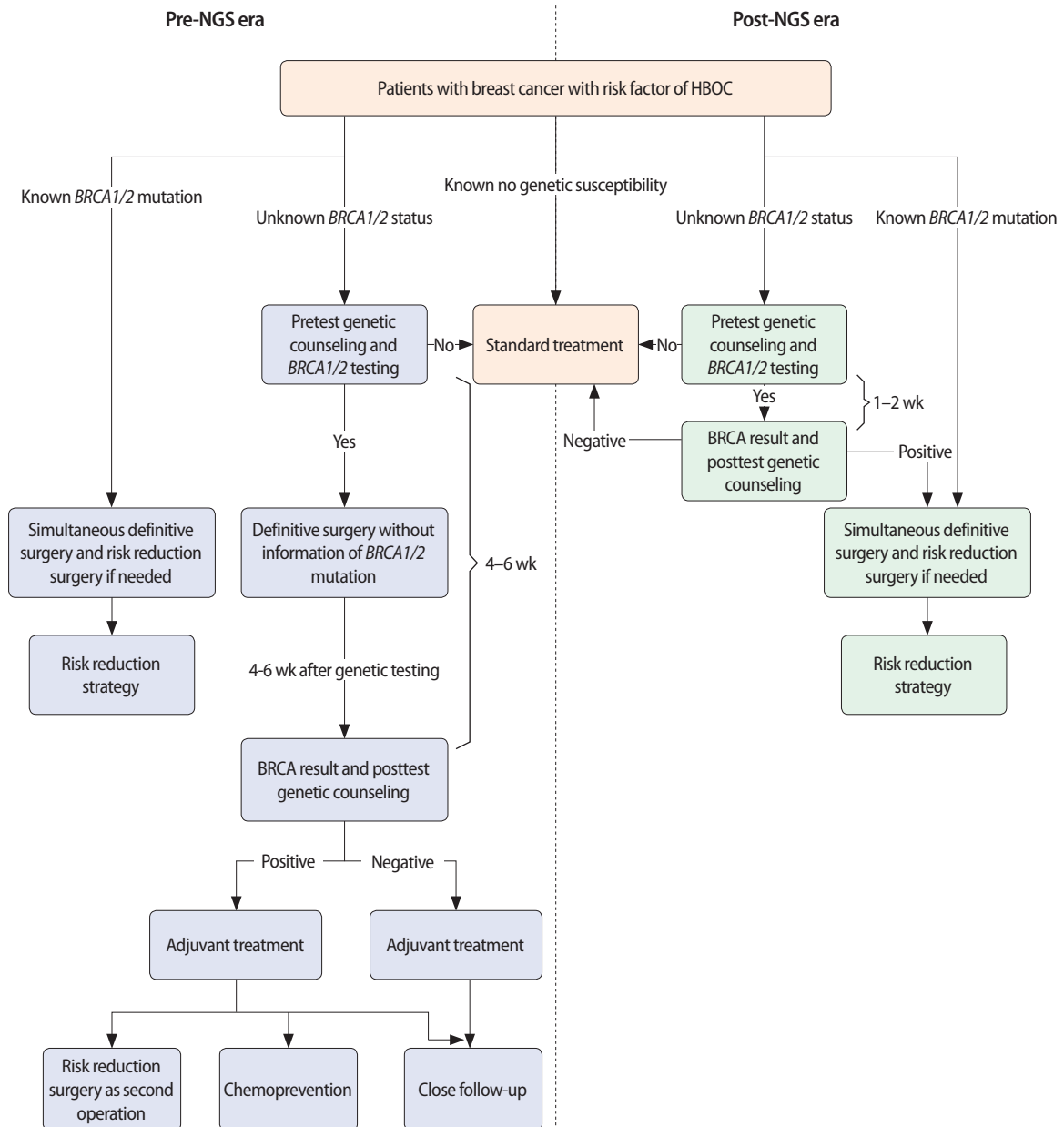
또 다른 생어 염기서열분석법의 한계는 현행 생어 염기서열분석법에 대한 급여 제도의 문제와 비용대비 효과이다. 국내 BRCA 돌연변이 검사 보험 급여 대상은 주로 가족력이 있는 유방암 환자나 난소암 환자에게만 적용된다[15]. 국내 급여 규정의 문제점은 BRCA 돌연변이 유전자 검사가 유전성 유방암-난소암 증후군이 의심되는 가족들에게는 급여 적용이 되지 않는다는 것이다. 예방적 유방 절제술이나 예방적 난소난관 절제술은 유방암이나 난소암이 아직 발병되지 않은 고위험군들에게 유방암 발생률 감소와 생존율 향상에 통계적으로 유의미한 효과를 보인다[16,17]. 가족 내에 유방암 또는 난소암이 2촌 내에 두세 명 이상 존재하여 유전성 유방암-난소암 증후군(hereditary breast-ovarian cancer syndromes, HBOC 증후군)의 가능성이 높지만, 암이 발생한 가족들의 BRCA 돌연변이 현황을 모르는 검사대상인이 유전 상담 후 본인의 BRCA1/2 돌연변이 검사를 원할 경우, 생어 염기서열분석법으로 검사를 진행하게 된다면, 기관에 따라 비용이 다르지만, 세브란스 병원에서는 2016년 1월 현재 약 200만 원이 넘는 비용을 비급여로 부담해야 한다. 이런 비급여 조건은 검사대상인에게 진입장벽으로 작용할 수 있다. 이와 같은 진입장벽은 고위험군이 자신의 유전자 상태에 따른 위험도를 알지

못하고, 적절한 위험감소 전략을 선택할 수 없는 문제를 야기한다. 따라서, 아직 암이 발병하지 않은 고위험군에 대한 BRCA 유전자 검사 급여 적용의 보완이 요구된다. 더 나아가 이런 고위험군들에게 적극적인 위험감소 전략을 적용하여 얻는 비용대비 효과가 높다는 점을 감안한다면[18,19], 국가 의료 시스템 차원에서 현재 급여 대상이 아닌 고위험군 가족들에 대한 예방적 위험감소 전략의 급여 적용 역시 적극적으로 고려되어야 할 것이다.

생어 염기서열분석법의 긴 총 처리 시간과 상대적으로 높은 비용에 대한 대안으로 차세대 염기서열분석법이 대두되었다. 차세대 염기서열분석법을 이용한 BRCA 검사는 생어 염기서열분석법과 비교하여 진단의 정확도는 비슷하나, 총 처리 시간은 짧고 비용대비 효과는 높다[20,21]. 특히 차세대 염기서열분석법의 총 처리 시간은 일주일 이내에 불과하다[20]. 차세대 염기서열분석을 위해 가장 담보되어야 할 정확도에 있어서 이전 결과들을 종합하면, 분석 장비 및 소프트웨어, 분석 알고리즘에 따라 다르지만 80%~100%의 정확도를 보고하는데, 이 중 초창기 보고들을 제외하면 100%에 가까운 정확도를 보여 생어 염기서열분석법과 비교해서 떨어지지 않는 결과를 나타내주었다[20,22,23].

하지만, 차세대 염기서열분석법을 이용하여 총 처리 시간을 단축하고 비용대비 효과를 높이기 위해서는 고려해야 할 요인이 있는데, 그 예로 검사실별로 적정 수준의 검체 수율을 확보해야 한다는 점을 들 수 있다. 예를 들어, 한 번에 여러 개의 검체를 동시에 분석할 수 있는 차세대 염기서열분석법을 단일 검체에 대해서만 분석하게 되면 총 처리 시간은 단축될 수 있지만, 분석 비용은 상대적으로 올라가게 되며, 경우에 따라서는 생어법과도 비슷한 검체 처리 비용이 요구될 수 있다. 따라서, 차세대 염기서열분석법은 분석 장비나 방법에 따라 민감도와 특이도뿐 아니라 처리 비용이나 총 처리 시간 역시 달라질 수 있으므로, 개별 연구기관별로 검사 결과의 정확도를 높이고, 총 처리 시간을 단축시키면서 비용대비 효과를 극대화하는 알고리즘 개발이 필요하다.

만약 검증된 차세대 염기서열분석법을 이용하여 1~2주 이내에 유전자 검사 결과를 신속하고 정확하게 알 수 있다면, 이를 통해 임상 의사는 수술 전 또는 선행화학요법 전 유전자 돌연변이에 대한 결과를 환자와의 유전상담을 통해 앞서 언급한 위험감소 전략을 포함한 치료 방법 결정에 도움을 받을 수 있다(Figure 2). 최근 BRCA 돌연변이가 동반된 유방암의 경우 백금(platinum) 계열의 항암제 또는 poly ADP-ribose polymerase (PARP) 억제제의 투여가 화학요법 반응을 높일 수 있다는 주장들이 있어, 치료 전략 수립 전 유전 검사의 중요성이 더욱 부각된다[24]. 국내 다기관 3상 연구인 PEARLY 연구(NCT02441933)는 삼중 음성 유방암 환자를 대상으로 백금 계열



**Figure 2.** Suggested clinical algorithm between the pre-next-generation sequencing (NGS) and post-NGS eras. HBOC=hereditary breast and ovarian cancer.

항암제의 효과를 알아보는 임상시험이다. 이 연구는 백금계 화학요법 투여 전 차세대 염기서열분석법을 통한 *BRCA* 돌연변이를 확인하고 그 결과에 따라 환자군 층화에 반영되도록 예정되어 있다. 향후 삼중유방음성유방암 환자의 치료전략 선택을 위한 차세대 염기서열분석법을 이용한 *BRCA* 유전자 검사의 임상 의의에 대한 연구 분석이 기대된다[25].

국내 차세대 염기서열분석법을 이용한 *BRCA* 돌연변이 검사는 일부 대학의 진단검사의학과나 임상유전학과 또는 민간 유전자 검

사 회사를 통해 연구 목적으로 수행되고 있다. 2016년 1월 현재 급여 체계에서 차세대 염기서열분석기를 이용한 상업화된 *BRCA1/2* 검사는 허용되지 않는다. 향후 정부 차원의 규제 개혁을 통한 유전자 검사 활성화 방안이 계획 중인 것으로 발표되었는데, 정부의 제4차 규제개혁장관회의의 보도자료에 따르면 차세대 염기서열분석 활용을 촉진하며 미국과 같은 실험실 개발검사(laboratory-developed test)에 관한 제도를 도입할 예정이다[12]. 만약 국내 차세대 염기서열분석법의 급여적용이 정부의 계획대로 확대 적용된다면, 앞에서



언급한 차세대 염기서열분석법의 짧은 총 처리 시간, 높은 비용대비 효과, 기존 검사에 뒤떨어지지 않는 정확도를 바탕으로 유전자 검사를 바탕으로 한 치료전략이 세설정될 수 있으며, 이에 따른 국내 임상 의사의 적극적인 대처가 필요한 실정이다.

## 차세대 염기서열분석법과 거대 유전체 재배열 확인

생어 염기서열분석법은 *BRCA* 돌연변이 중 긴 분절의 결손(deletion)과 중복(duplication)과 같은 거대 유전체 재배열(large genomic rearrangement)에 대해서는 확인이 어렵다. 한국유방암학회 권고안[26]에 따르면 생어법에 의해 *BRCA* 유전자 돌연변이가 확인되지 않더라도, 복합결찰의존 프로브증폭법(multiplex ligand-dependent probe amplification, MLPA) 등을 이용하여 거대 유전체 재배열을 확인하는 것을 고려한다. 국내와 싱가포르 보고에 따르면, 기존 유전자 검사에서 돌연변이 음성으로 나온 고위험군에 대한 MLPA 검사를 통해 0.8%–3%의 거대 유전체 재배열 위험률이 보였다[27,28]. 한국인 유전성 유방암 연구에 등록된 환자들을 분석한 결과를 보면, *BRCA* 돌연변이 양성 환자의 약 3%–7%가 거대 유전체 재배열을 가지고 있다[29]. 이는 비 아슈케나지(non-Ashkenazi) 유대인에서 18%의 거대 유전체 재배열 돌연변이 양성 비율을 보인 것에 비해 낮은 경향을 보인다[30]. 그러나 기존의 검사법만 시행했을 경우, 돌연변이를 제대로 검출하지 못하여 불충분한 정보로 위험감소전략을 선택하지 못할 위험이 남아 있으므로, 가족력이 상당하여 유전적 소인이 높으나 기존 유전 검사에서 돌연변이 음성으로 나온 고위험군에게서 추가적인 MLPA검사는 고려되어야 한다. 미국의 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 경우 가족 중에 이미 *BRCA* 돌연변이가 확인된 경우를 제외하고는 *BRCA1/2*에 대한 포괄적 유전 검사(comprehensive genetic testing)를 권고하는데, *BRCA1/2* 포괄적 유전 검사는 염기서열분석뿐 아니라 거대 유전체 재배열을 확인하는 방법을 포함한다[31]. 하지

만, 현행 보험 급여 체계에서 기존의 유전자 돌연변이 검사에서 음성으로 나온 환자들에게 추가적인 MLPA를 실시하는 것에 대한 급여 적용 범위는 명확하지 않아, 임상 현장에서 MLPA 적용에 대한 추가적인 권고지침이 필요한 상황이다.

차세대 염기서열분석법의 경우 *BRCA1/2*만을 대상으로 하는 타깃 엑솜 염기 분석(target exome sequencing)도 생어법과 마찬가지로 동일한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 후 분석되므로 거대 유전체 재배열 확인에 적합하지 않는다는 단점이 존재한다[32]. 따라서, 최근 외국의 임상검사실에서 차세대 염기서열분석법을 바탕으로 한 *BRCA* 포괄적 유전 검사에는 추가적인 MLPA법이 포함되어 거대 유전체 재배열에 대한 검사를 같이 수행하기도 한다[9]. 또한, 차세대 염기서열분석법의 여러 플랫폼 중, 전장 유전체 검사(whole-genome sequencing)를 이용하면 거대 유전체 재배열을 포함하는 유전자 복제수 변이(copy-number variation)에 대한 확인이 가능하다[32–34]. 하지만 전장 유전체 검사는 비용이 타깃 엑솜 검사에 비해 비싸며, 생산되는 데이터에 비해 이용할 수 있는 정보가 한정되고 분석에 시간이 걸려, *BRCA* 돌연변이 검사만을 위한 임상 검사로 사용하기에는 제한점이 있다. 이를 해결하기 위해 정량적 중합효소연쇄반응-고해상도 용해곡선 분석(quantitative PCR and high-resolution melting curve analysis) 등을 이용하거나 생물정보학적(bioinformatics) 기법을 이용하여 추가적인 검사 없이 차세대 염기서열분석법만으로도 거대 유전체 재배열을 확인하는 방법들이 소개되고 있다[35–37].

## *BRCA* 이외의 HBOC 관련 유전자

일반적으로 가족성 유방암(familial breast cancer)의 특성을 가지는 환자군 중 실제로 소인이 될 만한 유전자 변이는 약 30% 미만에서 발견된다고 알려져 있으며, 그 대부분은 고침투율(high penetrance) 유전자로, 비교적 드물지만 해당 유전자의 효과가 실제로 표현형으로 발현될 확률이 높은 것들이다[38].

**Table 1.** Summary of high penetrance genes and hereditary cancer syndromes related to breast cancer

Gene	Related cancer syndrome	Breast cancer risk by age of 70 years	Reference
<i>BRCA1</i>	Hereditary breast-ovarian cancer syndrome	46–87	[52–54]
<i>BRCA2</i>	Hereditary breast-ovarian cancer syndrome	23–84	[52,53,55]
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni syndrome	79–80	[56,57]
<i>PTEN</i>	Cowden syndrome	25–50	[58]
<i>SKT11/LKB1</i>	Peutz-Jeghers syndrome	32*–45	[59,60]
<i>PALB2</i>	Fanconi anemia type N (Biallelic phenotype)	35	[42,61]
<i>CDH1</i>	Hereditary diffuse gastric cancer	39	[62]

\*This is the risk by age of 60 years assessed by Lim et al. [64].

유전성 유방암과 관련된 대표적인 고침투율 유전자에는 *BRCA1* 과 *BRCA2* 외에도 *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *SKT11/LKB1*, *PALB2* 등이 있으며 Beyond BRCA gene라고도 불린다(Table 1) [39]. 각각의 유전자는 관련된 다른 암종이나 암 외의 동반 질환들과 함께 특정 증후군을 일으킨다고 알려져 있다. *PTEN*의 경우 카우덴 증후군(Cowden syndrome), *TP53*의 경우 리-프라우메니 증후군(Li-Fraumeni syndrome), *CDH1*의 경우 유전성 미만성 위암(hereditary diffuse gastric cancer), *SKT11/LKB1*의 경우 포이츠-예거 증후군(Peutz-Jeghers syndrome)을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 이러한 고침투율 유전자 변이를 가진 보인자의 유방암 발생 위험도는 70세까지 약 25%–85%에 이른다[39,40]. NCCN에서는 유전성/가족성 유방암/난소암 고위험군을 위한 가이드라인에서 *BRCA1*, *BRCA2*뿐 아니라 *PTEN*과 *TP53* 유전자 돌연변이 보인자를 유전성 유방암 고위험군으로 포함하였으며, 조기 유방 검진, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용한 정밀 검진을 권고하고 예방적 유방 절제술을 고려할 것 등의 가이드라인을 제시하고 있다[31].

*PALB2*의 경우, *PALB2*가 형성하는 단백질은 *BRCA2*와 결합하여 *BRCA2*를 핵 내에 위치시키고 *BRCA1*-*PALB2*-*BRCA2* 복합체를 이루는 골격을 형성하도록 하여 종양 발생을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 과거 중간침투율(moderate penetrance) 돌연변이 유전자로 분류되었으나 최근의 연구 결과에 의하면 단일대립유전자성 돌연변이(monoallelic mutation)를 가진 경우 75세까지 유방암 발생 위험도가 약 23%–40%로 *BRCA2* 유전자 돌연변이를 가진 경우에 준하며, 발생 빈도는 정확하지 않으나 전체 유방암에서 1% 이하, 가족력을 가진 암 환자에서 0.6%–3.9%로 생각된다[41–43].

중간침투율 유전자들은 주로 *BRCA1*, *BRCA2* 또는 BRCA 신호 전달체와 상호 작용하는 DNA 복구 관련 유전자들로, *CHEK2*, *BRIP1*, *ATM* 등이 대표적이고 이러한 유전자에 돌연변이가 있을 경우 유방암 상대위험도는 1.3–3.8배 가량 증가하는 것으로 보고되고 있다[40]. *CHEK2*는 DNA 손상에 반응하여 활성화되며, G2 세포주기 조절에 관여하는 것으로 알려져 있고 *CHEK2*\*1100delC의 발생 빈도는 *BRCA1* 및 *BRCA2* 돌연변이 음성 유방암에서 약 5%에 이를 것으로 예상된다[44]. *BRIP1*은 *BRCA1* C-Terminus (BRCT) domain 과 상호 작용하는 단백질로서 발생 빈도는 1% 미만을 차지할 것으로 예상되고[45], *ATM*은 *BRCA1*과 *CHEK2*의 조절과 관련되며 이 증가당 DNA의 수리에 관여하는 것으로 알려진 단백질 인산화 효소(protein kinase)이고 단일대립유전자성 돌연변이가 약 1% 발생할 것으로 예상된다[46]. 그 외에도 DNA 손상 수리 및 MRN DNA 수리 신호 전달 체계에 관련된 *RAD51C*, *MRE11*, *RAD50*, *NBN(NBS1)* 이 연구되고 있으나 아직은 해당 유전자 돌연변이만을 가진 가계 내

에 뚜렷한 임상적 연관성이 있고, 표현형이 발생한다는 증거가 부족한 상태이다[40].

저침투율 유전자는 주로 전장유전체 연관 분석 연구(genome-wide association study)를 통해 발견된 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)들로서 각각의 대립 형질(allele)이 증가시키는 위험도는 고침투율, 중간침투율 유전자에 비해 적다. 저침투율 유전자 변이를 가진 개체는 그렇지 않은 개체에 비해 암 발생과의 연관성이 이형접합체(heterozygote)에서 1.2배 가량, 동형접합체(homozygote)에서 1.65배 가량 높은 것으로 보고 되고 있다[38].

## 패널 검사법

유전자 돌연변이와 유방암과의 관련성이 알려짐에 따라 *BRCA1* 과 *BRCA2* 외의 고위험군 유전자 변이의 발생 빈도와 임상 특성을 밝혀내기 위한 노력이 이루어지고 있다. 이전 연구에서 고위험 가족력을 가졌으나 *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자 검사에서 유의한 돌연변이를 발견하지 못한 환자군의 추가 검사를 통해 12%에서 *BRCA1* 또는 *BRCA2*의 유전자 재배열(genetic rearrangement), 5%에서 *CHEK2* 돌연변이, 1%에서 *TP53* 돌연변이를 보고하였다[47].

최근 차세대 염기서열분석 기술과 이를 이용한 다중 유전자 패널 검사(multiplex-gene testing)가 발전하면서 *BRCA1*과 *BRCA2* 외 다른 고위험 유전자와 연관 유전자의 분석이 용이해졌다[48]. 다중 유전자 패널 검사를 이용하여 기존 생어 염기서열분석법에서 *BRCA1/2* 돌연변이를 발견하지 못했던 환자의 13%–26%에서 새로운 *BRCA1/2*, 또는 다른 고침투율 유전자 돌연변이를 발견하였다[49,50]. 미국에서는 Hereditary High Risk Breast Cancer Panel (Baylor College of Medicine, Huston, USA), BROCA assay (University of Washington, Seattle, USA) 등이 유방암에 특화된 다중 유전자 패널이나, 우리나라에서는 아직 차세대 염기서열분석 기술을 상용화하고 임상 적용하는 것에 한계가 있어 연구를 위한 목적으로 검사 및 적용이 이루어지고 있는 실정이다. 향후, 규제 완화를 통해 유전자 패널 사용이 확대 적용되면, 한국인을 대상으로 한 다중 유전자 패널 검사의 유용성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

## 결론

우수한 비용대비 효과와 높은 정확도를 보이는 차세대 염기서열 분석법을 통해 유전체 의학분야에 수많은 데이터가 양산되고 있고, 이러한 데이터를 바탕으로 급속한 발전이 이루어지고 있다. 유전성 유방암-난소암 증후군의 관련 유전자인 *BRCA*의 검사 역시 차세대

염기서열분석법을 이용하여 총 처리 시간의 단축과 비용대비 효과를 높일 수 있다. BRCA 돌연변이가 확인 안된 유방암 환자의 경우 총 처리 시간의 단축을 통해 치료 전 돌연변이 유무를 확인하고, 돌연변이가 확인되면 적절한 위험감소전략을 치료 초기에 결정하는 방향으로 적용할 수 있다. 또한 BRCA1, BRCA2 이외의 유전자를 한번에 검사하여 여러 가지 생식세포 돌연변이(germline mutation) 관련 유전자를 동시에 확인할 수 있어, 이전에는 몰랐던 유전성 유방암-난소암의 고위험 환자군들의 미충족 욕구를 해결하고 이에 대한 유전 상담 및 위험감소전략을 적용할 수 있다. 향후 정부 정책의 변화를 통해 새롭게 확대 적용될 유전 검사에 대한 임상 의사의 이해는 필수적이며, 유전체 시대에 발맞추어 앞서나갈 수 있는 능동적 참여가 절실히 요구된다.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Dong-Su Jang (Medical Illustrator, Medical Research Support Section, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea) for his help with the illustrations.

## REFERENCES

- Rich TA, Woodson AH, Litton J, Arun B. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol* 2015;111:66-80.
- Carroll JC, Cremin C, Allanson J, Blaine SM, Dorman H, Gibbons CA, et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician* 2008;54:1691-2.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-9.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-90.
- Bishop DT. BRCA1, BRCA2, BRCA3 ... a myriad of breast cancer genes. *Eur J Cancer* 1994;30A:1738-9.
- Matloff E, Caplan A. Direct to confusion: lessons learned from marketing BRCA testing. *Am J Bioeth* 2008;8:5-8.
- Chandrasekharan S, McGuire AL, Van den Veyver IB. Do recent US Supreme Court rulings on patenting of genes and genetic diagnostics affect the practice of genetic screening and diagnosis in prenatal and reproductive care? *Prenat Diagn* 2014;34:921-6.
- Strom CM, Rivera S, Elzinga C, Angeloni T, Rosenthal SH, Goos-Root D, et al. Development and validation of a next-generation sequencing assay for BRCA1 and BRCA2 variants for the clinical laboratory. *PLoS One* 2015;10:e0136419.
- Euhus D. Genetic testing today. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3209-15.
- Kang E, Kim SW. The Korean hereditary breast cancer study: review and future perspectives. *J Breast Cancer* 2013;16:245-53.
- Division of Health Industry Policy. Baiohelseusaneob gyuje hamni-hwalo saeloun sijang yeollinda. Sejong: Ministry of Health and Welfare; 2015. p.1-8.
- Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, Hughes P, Dodd C, Connell CR, et al. Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature* 1986;321:674-9.
- Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005;437:376-80.
- BRCA yujeonja dolyeonbyeoni (BRCA1, BRCA2) geomsau in-jeongbeomwi. Health Insurance Review and Assessment Service. <http://www.hira.or.kr/rf/medicine/getStandardInfo.do?pgmid=HIRAA030035040000&mtgHmeDd=20120523&sno=1&mtgMtrRegSno=8>. Accessed December 29th, 2015.
- Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748.
- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-7.
- Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998;16:979-85.
- Anderson K, Jacobson JS, Heitjan DF, Zivin JG, Hershman D, Neu-

- gut AI, et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Ann Intern Med* 2006;144:397-406.
20. Chan M, Ji SM, Yeo ZX, Gan L, Yap E, Yap YS, et al. Development of a next-generation sequencing method for BRCA mutation screening: a comparison between a high-throughput and a benchtop platform. *J Mol Diagn* 2012;14:602-12.
  21. Hernan I, Borràs E, de Sousa Dias M, Gamundi MJ, Mañé B, Llorc G, et al. Detection of genomic variations in BRCA1 and BRCA2 genes by long-range PCR and next-generation sequencing. *J Mol Diagn* 2012;14:286-93.
  22. Bosdet IE, Docking TR, Butterfield YS, Mungall AJ, Zeng T, Coope RJ, et al. A clinically validated diagnostic second-generation sequencing assay for detection of hereditary BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Mol Diagn* 2013;15:796-809.
  23. Feliubadaló L, Lopez-Doriga A, Castellsagué E, del Valle J, Menéndez M, Tornero E, et al. Next-generation sequencing meets genetic diagnostics: development of a comprehensive workflow for the analysis of BRCA1 and BRCA2 genes. *Eur J Hum Genet* 2013;21:864-70.
  24. Smith KL, Isaacs C. BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Cancer J* 2011;17:492-9.
  25. Carboplatin in EARLY triple negative breast cancer trial (PEARLY Trial). A Service of the U.S. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02441933?term=PEARLY+Trial&rank=1>. Accessed January 16th, 2016.
  26. Korean Breast Cancer Society. The 6th Korean Clinical Practice Guideline for Breast Cancer. Seoul: Korean Breast Cancer Society; 2015.
  27. Seong MW, Cho SI, Noh DY, Han W, Kim SW, Park CM, et al. Low contribution of BRCA1/2 genomic rearrangement to high-risk breast cancer in the Korean population. *Fam Cancer* 2009;8:505-8.
  28. Lim YK, Lau PT, Ali AB, Lee SC, Wong JE, Putti TC, et al. Identification of novel BRCA large genomic rearrangements in Singapore Asian breast and ovarian patients with cancer. *Clin Genet* 2007;71:331-42.
  29. Seong MW, Cho SI, Kim KH, Chung IY, Kang E, Lee JW, et al. A multi-institutional study of the prevalence of BRCA1 and BRCA2 large genomic rearrangements in familial breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014;14:645.
  30. Palma MD, Domchek SM, Stopfer J, Erlichman J, Siegfried JD, Tigges-Cardwell J, et al. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in high-risk breast cancer families. *Cancer Res* 2008;68:7006-14.
  31. NCCN clinical practice guidelines in oncology for genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian-v.2. 2015. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf). Accessed December 22nd, 2015.
  32. Koboldt DC, Ding L, Mardis ER, Wilson RK. Challenges of sequencing human genomes. *Brief Bioinform* 2010;11:484-98.
  33. Link DC, Schuettelpelz LG, Shen D, Wang J, Walter MJ, Kulkarni S, et al. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML. *JAMA* 2011;305:1568-76.
  34. Stephens PJ, McBride DJ, Lin ML, Varela I, Pleasance ED, Simpson JT, et al. Complex landscapes of somatic rearrangement in human breast cancer genomes. *Nature* 2009;462:1005-10.
  35. Yoon S, Xuan Z, Makarov V, Ye K, Sebat J. Sensitive and accurate detection of copy number variants using read depth of coverage. *Genome Res* 2009;19:1586-92.
  36. Zhao M, Wang Q, Wang Q, Jia P, Zhao Z. Computational tools for copy number variation (CNV) detection using next-generation sequencing data: features and perspectives. *BMC Bioinformatics* 2013;14 Suppl 11:S1.
  37. Coulet F, Pires F, Rouleau E, Lefol C, Martin S, Colas C, et al. A one-step prescreening for point mutations and large rearrangement in BRCA1 and BRCA2 genes using quantitative polymerase chain reaction and high-resolution melting curve analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:677-90.
  38. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:17-22.
  39. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154-62.
  40. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015;26:1291-9.
  41. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007;39:165-7.
  42. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K,



- Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497-506.
43. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokołorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol* 2015;16:638-44.
44. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(\*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31:55-9.
45. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:1239-41.
46. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:873-5.
47. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
48. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldete R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015;121:25-33.
49. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Thornton AM, Bernier G, Spurrell C, et al. More than 25% of breast cancer families with wild-type results from commercial genetic testing of BRCA1 and BRCA2 are resolved by BROCA sequencing of all known breast cancer genes. American Society of Human Genetics Meeting. 2013. Program #90.
50. Yadav S, Fulbright J, Dreyfuss H, Reeves A, Campian S, Thomas V, et al. Outcomes of retesting BRCA-negative patients using multi-gene panels. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 28S):Abstract #23.
51. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008;26:1135-45.
52. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
53. Chen S, Iversen ES, Friebe T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006;24:863-71.
54. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692-5.
55. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families: the Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
56. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
57. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000;82:1932-7.
58. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323-6.
59. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
60. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004;126:1788-94.
61. Evans MK, Longo DL. PALB2 mutations and breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2014;371:566-8.
62. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53.